抗白血球細胞質抗体の関与した急速進行性糸球体腎炎について

永 島 成 晃 平 野 美穂子

抗白血球細胞質抗体の関与した急速進行性糸球体腎炎について

永 島 成 晃 平 野 美穂子

急速進行性糸球体腎炎は"突然或は潜行性に始まる蛋白尿,貧血,血尿及び急速進行型の腎不全"であり,急速型と亜急性型の2つに分類することが可能である¹⁾。前者は蛋白尿,血尿,乏尿ないし無尿及び浮腫等の症状を伴って急性発症し数週の経過で極期に達し,そのまま腎不全に陥るものである。後者は潜行性に発症し,全身倦怠,食思不振等が出現し数ヶ月の経過で腎不全に陥るものである。

急速進行性糸球体腎炎は種々の成因で惹起され 臨床症状も共通しているので症候群ともいえよ う。成因的に一次性のもの,全身疾患に伴うもの, 感染症に伴うもの、薬剤性のもの等に分けられる 1)。一次性とは腎臓自体の異常によって起こるも ので、まず原発性半月体形成性腎炎がある。これ は更に細分されて、抗原が糸球体基底膜でそれに 対する抗体が基底膜で免疫反応を起こして糸球体 障害が惹起されるもの(抗糸球体基底膜抗体型), 免疫複合体が糸球体に沈着して糸球体障害が起こ るもの(免疫複合型),免疫複合体の糸球体への 沈着が乏しいもの (pauci-immune型) 及びこ れらの混合型に分類される。他に膜性腎症、膜性 増殖性糸球体腎炎、IgA 腎症等の慢性糸球体腎炎 で急速進行性糸球体腎炎の病像を呈する場合があ る。急速進行性腎炎がみられる全身性疾患として は Wegener 肉芽腫、顕微鏡的多発性血管炎、全 身性紅班性狼創等があり、感染症に伴うものとし ては溶連菌感染後糸球体腎炎やC型肝炎等で起 こることがあるという。また薬剤によって起こる こともあるという。いずれにしてもこれら急速進 行性糸球体腎炎では糸球体に半月体を形成すると いう1)。

我々は今回,臨床症状,経過及び検査所見等から抗白血球細胞質抗体が関与して惹起された急速 進行性糸球体腎炎と思われる症例について報告す る。

症例:○○○○, 62 歳, ♂。身長 167cm, 体 重 45kg。職業 大学教員。家族歴;特記すべき ことなし。既往歴:感冒、高コレステロール血症 及び器質化肺炎以外に特記すべきことなし。主訴: 貧血, 体重減少, 食欲低下。現症;やせ型以外特 記すべきことなし。現病歴:平成14年7月22 日某病院の血液検査で血中の尿素窒素とクレアチ ニンが異常に増加しており腎不全ということで翌 日入院した。入院時の胸部レントゲン写真では異 常はなかった。入院後の経過;1日蛋白質30g, 食塩 5g 以下の腎臓食が与えられた。器質化肺炎 ということで同年の3月6日にも入院したが、 当時及び経過中の検査では抗生物質等の投与にも 拘わらず血中尿素窒素やクレアチニン値は正常 だったこと、蛋白尿がずっと陰性だったこと、腎 疾患の既往がないこと、腎不全は退院日の3月 25日から7月22日までの4ヶ月位の期間に生 じたこと, 今回の7月の入院時には蛋白尿, 貧 血, 顕微鏡的血尿等がみられたこと, 抗白血球細 胞質抗体が陽性であること, 抗白血球細胞質抗体 は PR-3ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) であること等が明らかになった。こ の時点で PR-3ANCA 関与の急速進行性糸球体腎 炎が考えられた。PR-3ANCA は Wegener 肉芽 腫に特異的なマーカーとされている 1)2)3)4)5)6) Wegener 肉芽腫では鼻腔粘膜に始まる上気道と 肺の肉芽腫性炎症、糸球体腎炎及び壊死性血管炎 が三大基本特徴である 3)7)8) ので患者の鼻粘膜の 一部が切除されて検査されたが異常はなかった。 本症例は厚生省研究班の診断基準 7 では確実例 ではなく疑い例であった。従って Wegener 肉芽腫と確定されなかった が疑いは残った。なお PR-3ANCA は proteinase3 の略称で多核好中球の細胞質の α 顆粒中に存在する serine proteinase であり蛋白分解活性がある 2 。

本症例は発症が緩徐であり、乏尿或は無尿や浮腫がみられないこと等から急速進行性糸球体腎炎の亜急性型と考えられた。MPO-ANCA は陰性であることより、これが多くの場合検出される顕微鏡的多発性動脈炎や原発性半月体形成腎炎等を積極的に支持するのは適切でないだろう。MPO-ANCAは好中球細胞質の α 顆粒に存在するMPO (myeloperoxidase の略) に対する抗体であることを附言しておく。

PR-3ANCAが本症例の腎病変の発症病理に関与しているとの考えからステロイドのパルス療法(メチルプレドニゾロン1日500mgを3日間点滴投与)が行われた。併行してプレドニン1日30mgを2週間経口投与しその後2週間毎に5mgずつ減量していくステロイド内服療法も行われた。PR-3ANCA値はステロイド投与前に70u/mlであったが、パルス療法直後では42u/mlと低下した。しかしまだ高い(陽性)ということで2回目のパルス療法が同様に行われた。やがて

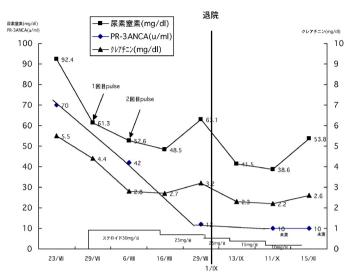


図1 血中尿素窒素、クレアチニン、PR-3ANCA 及びスレロイド内服量

PR-3ANCA 値は 12u/ml を経て 10u/ml 未満(陰性) になった。

主な異常な検査及びPR-3ANCA 値等とこれらの経時的変化を表1に、更に重要項目を図1に示した。なおずっと肝機能は異常なく、電解質は高K血症以外は異常なかった。リユマチ因子、抗核抗体、ASLO、C型肝炎ウイルス抗体はいずれも陰性だった。尿糖や大便の潜血反応も陰性であった。

表 1.	主要な血液及び尿の異常検査所見とその経時的変化
12 1.	工女体皿从及UMV共用快直///儿CCV/性时间发记

	入院					退院	外来		
日/月	23/VII	29/VII	6/VII	16/VII	29/VII	1/IX	13/ I X	11/X	15/XI
赤血球(104/mm3)	289	246	257	308	318		326	278	366
ヘモク゜ロヒ゛ン(g/dl)	7. 7	7. 3	7. 9	11. 1	10.3		10. 4	8. 9	11. 7
尿素窒素(mg/dl)	92. 4	61.3	52. 6	48. 5	63. 1		41. 5	38. 6	53. 8
クレアチニン (mg/dl)	5. 5	4. 4	2.8	2. 7	3. 2		2. 3	2. 2	2.6
尿酸(mg/dl)	8. 4				9. 4		8. 9	9. 0	8.8
総蛋白(g/dl)	7.8	7. 1		6. 7	5, 9		6. 2	6, 3	7. 0
K値(mEq/1)	6. 0	5. 4		4.6	4. 2		4.8	4. 4	5. 0
PR-3ANCA(u/ml)	70		42		12			10未満	10未満
尿蛋白	++	+	±	±	±		±	±	±
尿潜血	++	++	+	+	+		+	+	+

K値 3.5~5.0mEq/1 PR-3ANCA 10u/ml未満 赤血球数♂ 450~550×10⁴/mm³ ヘモヴ゚ pピン♂ 14~16g/dl

考察:

原発性半月体形成性腎炎は MPO-ANCA が関 与して起こることが多くて、PR-3ANCAの関与 で起こることは少ないといわれる 1)2)3)5)6)。本症 例は腎生検で糸球体に半月体形成、及び抗原・抗 体結合体(免疫複合体)の乏しいことが確認され れば PR-3ANCA 関与の pauci-immune 型の原 発性半月形成性腎炎の可能性は大きくなるが、腎 生検が行われていないのでそうであるとの断定は できない。慢性糸球体腎炎で急速進行性腎炎の病 像を呈することがある1)が、この可能性は腎疾 患の既往がないことより否定的である。全身性疾 患に伴うものとしては Wegener 肉芽腫は前述の ように確定的ではなく、顕微鏡的多発性動脈炎は PR-3ANCA でなく、MPO-ANCA が多いこと、 患者には肺出血や消化管出血³⁾,及び紫斑や腹 痛⁸⁾がなかったこと等により否定的であろう。 全身性紅班性狼創も蝶形紅班, 発熱, 関節痛等が なく、抗核抗体が陰性であったことから否定的で ある。感染症は伴うものとしては溶連菌による急 性糸球体腎炎であるが、本症例では溶連菌感染の 指標となる ASLO (anti-streptolysin O の略で 溶連菌の産生する streptolysin O という毒素に 対する抗体)値が有意に増加していない(陰性) ことより否定的である。C型肝炎で起こる可能性 は肝機能検査に異常がなく、C型肝炎抗体も陰性 だったことより否定的である。薬剤による可能性 は3月の入院中の抗生物質等投与後にも血中尿 素窒素やクレアチニンが増加していないこと、3 月25日の退院後は薬物を服用していなかったこ と等により否定的である。

検査所見でみられる貧血は腎性のものであろう。血中の尿素窒素、クレアチニン及び尿酸値が高いのは腎機能低下による腎からの排泄障害によると思われる。当初みられた高 K 血症はイオン交換樹脂(ケイキサレート)服用でまもなく正常化した。

ANCA 値と疾患活動性は相関するという ¹⁾²⁾³⁾。 IL-1 (interleukin 1) や TFN (tumor necrosis factor)等の炎症性サイトカインと共力で ANCA によって好中球は活性化され、接着因子の補助で糸球体の内皮細胞に接着して好中球細胞質の脱類 粒, すなわち α 顆粒に含有されている PR3 や MPO が放出される。 PR-3 は蛋白分解活性 394 , MPO は蛋白分解活性,HOC1 産生能 3 があり,MPO を介して活性酵素 (O_2-) が生じ $^{3)}$ $^{6)}$, これらが 糸球体の内皮細胞や基底膜の壊死をもたらすと考えられている $^{2)3(6)}$ 。 同様に白血球は腎臓以外に肺等の小血管にも接着して PR-3 や MPO 等の放出によって小血管炎を起こすといわれる $^{2)3(6)}$.

本性例はWegener 肉芽腫に特異的といわれる PR-3ANCA が陽性でありながらほぼ必発といわれる 3 大症状をもった Wegener 肉芽腫でない点は一般的でない。PR-3ANCA が陽性でありながら Wegener 肉芽腫でない例を川合等が報告している ⁹⁾。本性例はWegener 肉芽腫としても典型例でなく非定型例であるところが興味あるところである。

器質化肺炎が治ゆしてまもなく腎病変が起こっ ているので両者の関連が気になるところである。 器質化肺炎とは細気管支の内腔にポリープ様の肉 芽組織がみられ, これら線維増殖性反応が肺胞管 や肺胞にみられる場合をいい、基本的には組織障 害後線維化へと進展する末梢気道における閉塞性 病変¹⁰⁾であり、いろいろな成因(感染症等)や 他の病気(膠原病等)に合併して起こるが、原因 不明のものもありこれを特発性という 11)。本性 例は器質化肺炎を起こすまで3ヶ月位は感冒症 状が持続していたので特発性というよりは感染に よるもののようである。数ヶ月に渡る長いウイル ス感染が一方では器質化肺炎を起こし, 他方では 免疫異常を惹起して自己抗体としての PR-3ANCA を産生して急速進行性糸球体腎炎を起こした可能 性もあるが、憶測の域をでない。なお器質化肺炎 はWegener 肉芽腫でも起こることがある¹¹⁾。 本性例は典型的ではなく非典型的な Wegener 肉 芽腫の可能性は否定できない。本症例は PR-3ANCA 関与の急速進行性糸球体腎炎である が成因的分類で PR-3ANCA 関与の原発性半月体 形成性腎炎か、非定型的 Wegener 肉芽腫なのか は必ずしも明確ではない。

結論:PR-3ANCA関与の急速進行性糸球体腎炎と思われる症例について報告した。

参考文献:

- (1) 北本清:腎臟疾患. 第3版, 日本医事新報社, 東京, 2002, 98~114.
- (2) 長澤俊彦: ANCA related renal diseases. 日本腎臟病学会会誌. 35(5), $425 \sim 426$, 1993.
- (3) 長澤俊彦:血管炎症候群と腎障害.日本腎臓病学会会誌、36(2)、81~88、1994.
- (4) Mathieson p.w.: Proc.of the 5th Int. ANCA workshop. Clin. and Exp. Immunology. 93(suppl.1), $1\sim47$, 1993.
- (5) 有村義宏, 長澤俊彦: 抗好中球細胞質抗体. 臨床病理. 41,866~875,1993.
- (6) 長澤俊彦: 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) と糸球体腎炎. 日本内科学会雑誌. 83 (12), 2173 ~ 2178, 1994.
- (7) 杉野信博:図説 内科診断治療講座.第9巻,腎 炎,ネフローゼ.メジカルビュー社,東京,1998,111 ~113.
- (8) Janette,J.C. and Falk,R.J.:Small vessel vasculitis. The New England Journal of Medicine. 337(20), $1512\sim1523$, 1997.
- (9) 川井恵子,葉久貴志,日浅光春: 剖検で Wegener 肉芽腫を認めなかった PR-3ANCA 高値陽性 SLE の 1 例. 日本臨床免疫学会会誌 .25(5), 427, 2002.
- (10) 泉考英:標準呼吸器病学. 医学書院, 東京, 2000, $259 \sim 260$.
- (11) 黒川清, 松澤佑次: 内科学 I. 文光堂, 東京, 1999, 247.